

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Applied: December 28, 1981  
Application No.: 56-211436  
Laid-Open: July 11, 1983

Title: An anti-tumor agent

Inventors: Yoshiomi (or Yoshitomi) Okuno, Takuji Doi, Hiromumi (or Hirofumi) Arimura, and Ryoichi Naito

Applicant: Midori Jyuji, K.K.

---

1. Title of Invention

An anti-tumor agent

2. Region of Patent Requested

An anti-tumor agent of which active component is live vaccine from a virus in the Paramyxovirus family.

3. Detailed Explanation

This invention relates to an anti-tumor agent. In further details, it relates to the anti-tumor agent of which active component is live vaccine from a virus in the Paramyxovirus family.

The Paramyxovirus was named since its mode is similar to the Orthomyxovirus. The virion of this virus is a sphere of 150 to 600 nm in diameter and the spiral nucleocap [Note from the Translator-1] is included at the inside of the envelop. Its nucleic acid is a single chain with molecular weight of 4 to 8 x 10<sup>6</sup> [Note from the Translator-2], which does not become a primer for the protein synthesis. Many members of this virus tend to cause the respiratory system diseases in humans and animals.

The inventors of the present invention have discovered that the live vaccine from the virus in the Paramyxovirus family possesses the anti-tumor effect towards mammals (human, horse, mouse, rat, dog, cattle and so on) and completed the present invention.

The present invention is constructed with the anti-tumor agent of which major component is the live vaccine from a virus in the Paramyxovirus family.

The Paramyxoviruses utilized in the present invention are: Parainfluenza I type, II type, and III type, Newcastle disease virus, mumps virus, measles virus, distemper virus, and Sendai virus. Among them the most desirable example is mumps virus.

Such the live vaccine is manufactured by the known operation, such as the subculture in a growing chicken egg [Note from the Translator-3] yolk sac, and in sheep small intestine [Note from the Translator-3] in order to weaken the toxicity.

The live vaccine from the toxicity weakened virus may be desirably treated by purification, sterilization, and filtration in order to be supplied for the clinical use.

The anti-tumor agent of the present invention may be taken orally or, more preferably, non-orally and its shape is desirably the existing live vaccine type, particularly the freeze-dried type medicine. The freeze-dried type medicine may be added with the stabilizers such as albumin and gelatin. In addition, the freeze-dried type medicine is usually filled in an ampule and utilized as the injection medicine by dissolving it at the use. For this use, the content per ampule is usually 5 to 100 mg. In the present invention, the dose of the live vaccine depends upon the symptom, the dispensing route, the body weight and so on. However, the dosage should be referenced to the case when the present live vaccine is dispensed to the conventional application.

Then, examples are presented below in order to confirm the anti-tumor effect of the live vaccine which is the major component of the anti-tumor agent in the present invention.

Example 1

Experimental animals employed are the ddY mouse (a body weight of 20 g: a group of 20) and the BDF<sub>1</sub> mouse (a body weight of 18 g: a group of 20). Each of the ddY mouse was inoculated with Ehrlich cancer cells at  $20 \times 10^6$  and each of the BDF<sub>1</sub> mouse was inoculated with Leukemia L1210 cancer cells at  $20 \times 10^5$ . After the inoculation, the live vaccine of HVJ virus (Sendai virus) was given to the mouse, by following the dispense methods shown in Table 1, to its abdominal cavity at 15,000 HA units (this value is based on the chicken red blood cell agglutination test results) and the number of the survival dates were observed for each mouse. Here the live vaccine from the HVJ virus was used since it possesses a selective sensitivity towards the mouse. The results are shown in Table 1.

Table 1

Inoculated cancer cells	HVJ virus live vaccine; Dispense method and Survival dates	Case I	Case II	Case III
Ehrlich	All survived at least 90 days (observation discontinued)	All survived at least 90 days	18.5 days	
Leukemia L1210	Average 25 days	Average 21.5 days		7.2 days

Case I      15000 HA dose once after the cancer inoculation  
Case II     1500 HA dose once after the cancer inoculation and the  
              following five consecutive days  
Case III    No live vaccine given

As a result, it was confirmed that the live vaccine of the HVJ virus possesses the remarkable anti-tumor effect. The results present that the live vaccine of the other Paramyxovirus family possesses the anti-tumor effect, particularly, that the live vaccine of the mumps virus (which possesses the high sensitivity towards humans and is the human virus corresponding to the relationship between the mouse and the HVJ virus) presents the similar effect to human tumors.

Performance Example 1

The concentration of the live vaccine of the mumps virus (MLV) was controlled to  $2 \times 10^5$  p.f.u./ml with a 100 ml physiologic salt solution. Then albumin 5% (w/v) and gelatin 0.5 % (w/v) were added, and the mixture was then sterilized and filtered. This filtrate was divided and freeze-dried. The obtained freeze-dried MLV live vaccine possessed the activity of  $6.9 \times 10^6$  p.f.u./mg [Amendment-4]. The activity of  $6.8 \times 10^5$  [Amendment-5] p.f.u./mg [Amendment-4] was maintained after storing for one month at -10 °C.

p.f.u. (Plaque forming unit): "Virus Experimental", edited by Gakuyu-kai of National Prevention and Sanitation Laboratories, published by Maruzen, (1967).

Example 2

The live vaccine of the HVJ virus was suspended in albumin at 5% (w/v) to prepare 60,000 HA/ml. Then the suspension was sterilized and filtered. The filtrate was divided and frozen at -80 °C. The obtained frozen product presented 60,000 HA/ml after 5 years of storage. After being dissolved, the solution presented 60,000 HA/ml after two weeks and 30,000 to 6,000 HA/ml after 3 to 4 weeks of storage at 4 °C.

Amendments (Voluntary)

March 31, 1982

(1) "Paramykusovirus" in page 1 on the 10th line and the last line, and in page 2, the 5th and 7th lines are corrected to "Paramyxovirus".

[Note from the translator - this correction has been incorporated into the translation.]

(2) "Orthomykusovirus" in page 1 on the 11th line is corrected to "Orthomyxovirus".

[Note from the translator - this correction has been incorporated into the translation.]

(3) "Leukomia" in page 3 on the 3rd line is corrected to "Leukemia".

[Note from the translator - this correction has been incorporated into the translation.]

(4) Page 6, Lines 15 and 16 (page 3, the 2nd paragraph)

The unit mg is corrected to ml.

(5) Page 6, Line 16 (page 3, the 2nd paragraph)

The exponent  $10^5$  is corrected to  $10^6$ .

Notes from the Translator

1. Page 205, left column, line 14 (page 1, the second paragraph in Section 3)

The word "nucleocap" in the original Japanese text may be the abbreviation of "nucleocapside".

2. Page 205, left column, line 15 (page 1, the second paragraph in Section 3)

The exponent (superscript) was illegible. In general, all the exponents were very difficult to read in the original text, therefore, those with numbers are still at the best effort basis.

3. Page 205, right column, lines 14, 15 (page 1, the last paragraph)

Two words were almost illegible. The underlined translation is based on the best effort reading.

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑰ 公開特許公報 (A)

昭58—116422

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 39/155

識別記号  
ADU

厅内整理番号  
6408—4C

⑯ 公開 昭和58年(1983)7月11日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

④ 抗腫瘍剤

⑦ 特 願 昭56—211436  
⑧ 出 願 昭56(1981)12月28日  
⑨ 発明者 奥野良臣  
茨木市総持寺1丁目6番地30号  
⑩ 発明者 土居卓治  
京都市左京区松ヶ崎東山17—1

⑪ 発明者 有村博文  
豊中市上野坂2丁目8番地  
⑫ 発明者 内藤良一  
茨木市上中条1丁目8番25号  
⑬ 出願人 株式会社ミドリ十字  
大阪市東区今橋1丁目15番地の  
1  
⑭ 代理人 弁理士 高島一

明細書

1. 発明の名称

抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

バラミキソウイルス属のウイルスの生ワクチンを活性成分とする抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、抗腫瘍剤に関する。さらに詳しくは、バラミキソウイルス属のウイルスの生ワクチンを主成分とする抗腫瘍剤に関するものである。

バラミキソウイルス (Paramyxovirus) は、オキシミキソウイルスと形態的に似ているところからこの名がある。このウイルスのゲノチオントンは直徑 150 ~ 600 nm の球形で、エンゲエロープの内側にらせん形スクレオキヤツプを含み、核膜は分子量  $4 \sim 8 \times 10^6$  の一本鎖DNA由成の構造にならない。このウイルスはヒトや動物の呼吸器疾患を起こすものが多い。

本発明者は、このようなバラミキソウイルス

属のウイルスの生ワクチンが、哺乳動物（ヒト、ウマ、マウス、ラット、イス、ウシなど）に対し抗腫瘍作用を有していることを見い出し、本発明を完成したのである。

本発明は、バラミキソウイルスのウイルスの生ワクチンを主成分とする抗腫瘍剤からなる。

本発明で使用されるバラミキソウイルスとしては、パラインフルエンザ1型、2型及び3型、ニユーキヤクスル病ウイルス、ムンブスウイルス、はしかウイルス、ジステンバーウイルス、センダイウイルスなどがあげられ、特に好ましいものとしてはムンブスウイルスがあげられる。

かかるウイルスの生ワクチンは自体既知の操作にて製造され、たとえば当該ウイルスを発育鶏卵、卵黄ノウ、羊小胞等にて継代培養、殺毒化する方法などによつて得られる。

殺毒化されたウイルス生ワクチンは、医療用に供するためには所望により精製、除菌ろ過等の処理に付される。

本発明の抗腫瘍剤は、一般に経口または好まし

くは非経口投与され、その剤型としては既知の生ワクチンの剤型、特に凍結乾燥製剤が好ましい。凍結乾燥製剤にはアルブミン、ゼラチン等の安定化剤を添加しても構わない。また、凍結乾燥製剤は通常アンプルに充填して用時溶解して注射器として用いられるが、1アンプル当たりの充填量は通常5～100μlである。本発明に関して、生ワクチンの投与量は症状、投与ルート、体重その他によつて異なるが、当該生ワクチンを従来用途に投与する場合の投与量に準じて投与される。

次に、本発明抗腫瘍剤の主成分たる生ワクチンの抗腫瘍作用を確認するための実験例を示す。

#### 実験例1

実験動物としてddYマウス（体重約20g：一群20匹）とBDF<sub>1</sub>マウス（体重約18g：一群20匹）をもらい、それぞれddYマウスにはエーリンジビ細胞 $2.0 \times 10^6$ 個、BDF<sub>1</sub>マウスにはロイコミアL1210細胞 $2 \times 10^6$ 個接種し、接種後表1に示した投与方法に従つてHVJウイルス（センダイウイルス）の生ワクチン（

特開昭58-116422(2)  
HVJウイルスを利用してしたのと、マウスに対して過剰的感感受性をもつから）セ15,000HA値（ニワトリ赤血球凝集反応試験に基づく値）にてマウス腹腔に投与してマウスの生存日数を観察した。

その結果は、表1に示す通りであつた。

（以下余白）

表1

HVJウイルス生ワクチン投与方法・生存日数		生存日数	185日	7.2日
投与量	接種間隔(1回) 1500HAを5 往5日前投与			
接種した 疾患	Barllich	生存日数 全匹 90日以上生存 (試験中止)	平均21.5日	
疾患	Leukemia L1210	生存日数 全匹 90日以上生存 (試験中止)	平均2.5日	

かくしてHVJウイルスの生ワクチンは、驚異的な抗腫瘍効果を有するものであることが確認できた。この結果から、他のバラミキソウイルス属の生ワクチンが抗腫瘍性を有すること、就中ムンブスウイルス（人に感受性が高く、マウスのHVJウイルスに相応する人のウイルス）の生ワクチンも人腫瘍に対して同様の効果のあることがわかる。

#### 実験例2

ムンブスウイルス（MLV）の生ワクチンを生理食塩水1.00mlで $2 \times 10^6$ p.f.u./mlの濃度に調整し、これにアルブミン5%（w/v）、ゼラチン0.5%（w/v）量を添加し、除菌ろ過を行つた。このろ液を分注し、凍結乾燥した。得られた凍結乾燥MLV生ワクチンは、 $6.9 \times 10^6$ p.f.u./mgであり、1ヶ月-10℃で保存後も $6.8 \times 10^6$ p.f.u./mgの活性を保持した。

[p.f.u. (Plaque forming unit) : 国立予防衛生研究所学友会編「ウイルス実験学、各論」丸善 (1967)]

#### 実験例3

H V J ウィルスの生ワクチンをアルブミン 5% (w/v) に懸濁して 6 0 0 0 0 HA/ml に調製し除菌ろ過を行つた。このろ液を分注し、-80°C で凍結した。得られた凍結品は 5 カ年保存においても 6 0 0 0 0 HA/ml であり、一旦解氷した場合でも 4°C 保存において、2 週間経過後 6 0,000 HA/ml 、3~4 週間経過後 3 0,000~6,000 HA/ml であつた。

特許出願人 株式会社 ミドリ十字  
代理人 弁理士 高島 一

特開昭58-116422(3)

手続補正書(自発)

昭和57年3月31日

特許庁長官

般

1. 事件の表示

昭和56年特許第211436号

2. 発明の名称 抗體感剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

氏名(会社) 株式会社 ミドリ十字

4. 代理人 TS41

住所 大阪市東区淡路町2丁目40の3  
天理第一ビル7階 電話(06)227-1156  
氏名 高島国際特許事務所  
弁理士(8079)高島 一

5. 補正命令の日付

57.4.2

6. 補正により増加する発明の数 なし

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



8. 補正の内容

- (1) 明細書第1頁下から第9行及び最終行並びに第2頁第5行及び第7行に「バラミクソ」とあるを「バラミキソ」に訂正する。
- (2) 同書第1頁下から第8行に「オルソミクソ」とあるを「オホソミキソ」に訂正する。
- (3) 同書第3頁下から第3行に「ロイアミア」とあるを「ロイケミア」に訂正する。
- (4) 同書第6頁第15行及び第16行に「四」とあるを「四」に訂正する。
- (5) 同書第6頁第16行に「10°」とあるを「10°」に訂正する。